ÜBER DEN MECHANISMUS DER ADRENALINGLYKOSURIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE.

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU.

VON

HEINRICH RITZMANN

MEDIZINALPRAKTIKANT

AUS

FREIBURG I. B.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1909.

ÜBER DEN MECHANISMUS DER ADRENALINGLYKOSURIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE.

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU.

VON

HEINRICH RITZMANN

MEDIZINALPRAKTIKANT

AUS

FREIBURG I. B.

ACAD. LUDOV. BAD. BIBL.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. B.

Referent: Prof. Dr. W. Straub.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung [1]) ist in erster Linie die Ermittelung des pharmakologischen Mechanismus der glykosurischen Adrenalinwirkung. Wie kommt diese zustande, unter welchen Bedingungen kann ein Dauerzustand glykosurischer Adrenalinwirkung sich etablieren.

Unsere Kenntnis von der zuckertreibenden Wirkung des Adrenalins wurde bisher meist nach der pathologischen Seite hin erweitert. Es wurde das Objekt des Problems — der Organismus — variiert unter Konstanz des Subjekts, des Adrenalins. So entstanden die Arbeiten über die Folgen der Exstirpation, oder im Gegensatz dazu, der Funktionssteigerung der Nebennieren, sowie die über Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch qualitative und quantitative Änderung im Ernährungszustand des Organismus [2]) [3]).

Im Gegensatz dazu ist die pharmakologische Seite des Problems, bei der das Objekt der Adrenalinwirkung, der Organismus, konstant, das Adrenalin aber variabel gehalten wird, bis jetzt noch nicht in Angriff genommen worden.

Es liegt uns fern, die Beweiskraft der Untersuchungen und Arbeiten des ersten — des pathologischen Typus — für die speziellen

---

1) Über die Resultate dieser Untersuchung erschien eine kurze Mitteilung von W. Straub in der Münchener med. Wochenschr. Nr. 10, 1909.

2) Eppinger, Falta und Rudinger: Zeitschrift für innere Medizin 66. Band.

3) Zuelzer, Dohrn und Marxer. Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Deutsche Med. Wochenschrift 1908, Nr. 32.

Fragestellungen bezweifeln oder kritisieren zu wollen. Doch glaube ich, daß allgemeine Folgerungen erst berechtigt sind, wenn sie in Einklang mit der Pharmakologie des Adrenalins stehen, insbesondere möchte ich meinen, daß Schlüsse auf Correlation von Drüsen mit innerer Sekretion einer pharmakologischen Basis ganz besonders bedürfen.

Von diesem Standpunkt aus sind die folgenden Untersuchungen aufzufassen.

Adrenalin ist ein Alkaloid. Will man der Substanz nicht rätselhafte fermentartige Wirkungen zuschreiben, wozu aber schon wegen der völlig bekannten chemischen Konstitution keine Veranlassung ist, so müssen alle Wirkungen der Substanz den allgemeinen Wirkungsgesetzen der Alkaloide sich einfügen. Diese sind, daß Alkaloide zu Wirkungen bestimmte morphologische Substrate, ein Organ des Organismus fordern, zu dem sie eine hochgradig entwickelte, spezifische Affinität haben, in dem sie, selbst aus stärksten Verdünnung austretend, sich anhäufen. So können geringe absolute Mengen die Ursachen großer Wirkungen sein. Unmittelbare Beeinflussungen von rein chemischen Organismusvorgängen sind kaum bekannt, selbst beim Chinin, wo man sie am ehesten noch annehmen könnte, ist die Unmittelbarkeit nicht über jeden Zweifel erhaben.

Man wird also auch für die glykosurische Adrenalinwirkung ein Organ spezifischer Affiinität a priori suchen müssen, umsomehr, als ja für die Gefäßwirkung derselben Substanz ein solches schon gefunden ist.

Das Adrenalin hat den meisten Alkaloiden gegenüber in der bis jetzt erforschten vasoconstrictorischen Wirkung eine Sonderstellung. Während bei den meisten Alkaloiden (Morphin, Atropin usw.) die einmalige Applikation einer wirksamen Menge einen Zustand geänderter Tätigkeit des spezifisch empfindlichen Organs schafft, kann eine Adrenalindauerwirkung nicht durch eine einmalige Einverleibung einer wirksamen Dose erreicht werden. Durch die Untersuchungen Kretschmers[1]) über den Mechanismus der Gefäßwirkung des Adrenalins ist es äußerst wahrscheinlich geworden, daß die Sonderstellung des Wirkungsmechanismus in der außerordentlichen Oxydierbarkeit dieses Brenzkatechin-Abkömmlings beruht, so

1) W. Kretschmer: Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie 1907, Bd. 57. S. a. das Referat von Straub über diese Untersuchung im Sitzungsbericht d. Physikal. med. Ges. Würzburg 1907.

daß man mit einiger Berechtigung den Abfall der Blutdruckkurve nach erreichtem Maximum der Steigerung durch Adrenalin, als Kurve des Oxydationsverlaufes des injizierten Adrenalins ansehen kann. Will man eine dauernde Adrenalinwirkung auf den Gefäßtonus erzielen, so ist dauernde Applikation von Adrenalin das einzige Mittel, dieselbe zu erreichen. Was die naheliegenden physiologischen Schlüsse betrifft, sei auf die Kretschmersche Arbeit verwiesen, die teleologischen Spekulationen drängen sich von selbst auf.

Die erste Forderung zur Ermittelung des Mechanismus der glykosurischen Adrenalinwirkung ergibt sich aus dem vorhergehenden. Es muß festgestellt werden, ob auch die Adrenalinglykosurie nur bei dauernder Anwesenheit des Adrenalins im Blut herrscht, ob sie mit dem Adrenalin kommt und geht, und ob ihre jeweilige Intensität etwa proportional der Adrenalinkonzentration im Blute ist.

Methode.

Das Adrenalin, das zu den Versuchen verwandt wurde, war verschiedener Herkunft. Zu einigen wenigen Versuchen Suprareninum boricum (Hoechst) und ein anderes genuines, aus der Drüse hergestelltes Präparat; zu den meisten Versuchen das linksdrehende Suprareninum syntheticum (Hoechst). Ein Unterschied in der Wirksamkeit der Präparate hat sich, wie zu erwarten war, nicht ergeben. Die gewöhnlich angewandten Konzentrationen waren 1 : 1 000 000, 1 : 500 000, 1 : 250 000, selten höher oder niedriger.

Die Versuchstiere waren Katzen und Kaninchen. Die Harnentnahme geschah vermittels eines Dauerkatheters. Bei männlichen Kaninchen ist es bekanntlich leicht, einen ziemlich starken Nelatonkatheter einzuführen. Es gelingt jedoch, was bisher nicht bekannt zu sein scheint, auch weibliche Kaninchen zu katheterisieren. Bei diesen liegt die Urethralöffnung ungefähr 4 cm oberhalb der Vulva. Es ist nicht schwer, in dieselbe einen Zinnkatheter, dessen Spitze leicht nach oben gebogen ist, einzuführen. Man hat jedoch darauf zu achten, daß die Tiere nicht kurz vorher geworfen haben, da man sonst mit dem Katheter in die noch weit geöffneten Geburtswege gerät. Bei Katzen war es mir nicht möglich, einen Katheter von außen einzuführen, man muß hier in bekannter Weise die Bauchhöhle oberhalb der Symphyse eröffnen und einen dünnen Katheter in die Urethra einbinden, wobei natürlich die Katzen jeweils nur zu einem Versuche zu gebrauchen sind. Die Tiere wurden zum Versuch auf dem Rücken liegend aufgespannt. Die Infusion der

Adrenalinlösung geschah in die Vena jugularis oder die Schenkelvene. Durch ein geeignetes Verfahren war es mir möglich, jede Jugularis zweimal zu verwenden. Sie wird nämlich gebildet aus zwei ziemlich gleich starken Ästen, die sich etwas unterhalb des Kehlkopfs vereinigen. Bindet man die Kanüle zuerst in einen der beiden Äste ein, so obliteriert der übrige Teil nicht und kann nochmals verwendet werden. Zur Ausführung der Operation wurden die Tiere auf verschiedene Weise narkotisiert. Katzen mit Chloroform oder Äther; Paraldehyd, sonst für Narkosenzwecke an Katzen sehr brauchbar, erwies sich als ungeeignet, da es an sich schon nicht selten eine Glykosurie erzeugt. In den späteren Versuchen wurde (bei Kaninchen) meist Urethan mittels Schlundsonde gegeben und zwar in solcher Menge, daß während des ganzen Versuchs eine leichte Narkose anhielt. Diese dauernde Narkose hat den Zweck, während des Versuchs Blutdruckschwankungen möglichst auszuschalten, was aus einem gleich zu erwähnenden Grunde wünschenswert erschien. Die Infusion geschah nach der von Kretschmer angegebenen Methode, mit der einzigen Modifikation, daß statt der einfachen Flasche, die die Injektionsflüssigkeit enthielt, ein graduierter Maßzylinder angebracht wurde. Erst durch diese Modifikation konnte festgestellt werden, daß die Annahme, einem bestimmten Druck entspreche auch während des Versuchs eine bestimmte Ausflußgeschwindigkeit, sich nicht bestätigte. Dieses Variieren hängt offenbar ab von Druckschwankungen im venösen Kreislauf. Der Versuch, diese durch die oben erwähnte Urethannarkose auszuschalten, gelang nur teilweise, gewisse Schwankungen blieben bestehen.

Dieser Mangel, der sich besonders bei den Versuchen unangenehm geltend macht, bei denen der ausgeschiedene Zucker quantitativ bestimmt und in Vergleich mit der eingeströmten Adrenalinmenge gebracht wird, kann sicher nur beseitigt werden durch Anwendung eines Apparates, etwa wie ihn Bock[1]) beschrieben hat, der ein konstantes Einfließen gewährleistet.

Zur Erzeugung einer ausreichenden Diurese wurden die Tiere naß gefüttert (mit Rüben usw.); unmittelbar vor dem Versuch wurden gewöhnlich 100—200 ccm Wasser in den Magen gegeben. Der Harn wurde in Perioden von 5—10—15 Minuten entnommen und auf seinen Zuckergehalt geprüft. Qualitativ mit Fehlingscher Lösung, quantitativ mittels Polarisation.

---

1) Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie 1907, 57, S. 177.

Versuche:

I. Beziehung zwischen Anwesenheit von Adrenalin im Blut und Glykosurie.

Zunächst ergab sich die Tatsache, daß die Glykosurie genau so lange dauert, als im Blut Adrenalin vorhanden ist. Sie sistiert nach Abstellen des Adrenalinzuflusses, um bei Öffnen desselben von neuem wieder aufzutreten; genau die gleichen Verhältnisse, wie sie für die Blutdruckwirkung schon festgestellt sind. Dazu die folgenden Versuche:

Versuch I. 13. 1. 1909.

Kaninchen ♂. Gewicht 3320 g.

Präparat: Suprareninum boricum (Hoechst) 1 : 1 000 000.

Zeit	Eingeflossene Menge Adrenalin-Lösung in ccm	Zuckergehalt des Harns
4 Uhr 55 Min.	0	0
5 = 40 =	55	0
6 = 10 =	40	0
6 = 30 =	30	+
6 = 45 =	30	+

6 Uhr 50 Min. Adrenalinzufluß abgestellt, Blase gespült, das letzte Spülwasser zuckerfrei. (Durch Gärprobe bestimmt).

14. I. 09, 9 Uhr vormittags. Harn, mit Katheter entnommen, ist zuckerfrei. Während der Nacht kein Urin spontan gelassen.

Versuch II. 15. 1. 1909.

Kaninchen ♂. Gewicht 2520 g.

Präparat: Suprareninum boricum 1 : 1 000 000. 200 ccm Wasser mit Schlundsonde.

Zeit	Eingeflossene Adrenalinmenge ccm	Harnmenge	Zucker
4 Uhr 20 Min.	0	—	0
4 = 35 =	25	12	0
4 = 50 =	22	18	0
5 = 5 =	27	22	+
5 = 10 =	Adrenalinzufluß abgestellt, Blase zuckerfrei gespült		
5 = 25 =	0	4	0
5 = 45 =	Adrenalinzufluß geöffnet		
6 = 00 =	29	33	0
6 = 15 =	27	34	0
6 = 30 =	20	33	0
6 = 45 =	29	40	+
6 = 50 =	Adrenalinzufuhr abgestellt, Blase gespült		
7 = 10 =	0	—	0

Versuch abgebrochen. Der über Nacht gelassene Harn ist zuckerfrei.

Man sieht, wie nach Abstellen des Adrenalinzuflusses ein Sistieren der Glykosurie eintritt von 5 Uhr 10 Min. bis 5 Uhr 45 Min. Dann nach Wiederöffnen eine Latenzzeit (von der unten noch die Rede sein soll) von 5 Uhr 45 Min. bis 6 Uhr 45 Min., worauf die Glykosurie wieder einsetzt. Ebenso wird der Harn nach dem zweiten Abstellen des Adrenalins 6 Uhr 50 Min. zuckerfrei.

Versuch III.

Kaninchen ♂. Gewicht 1750 g.

Suprareninum boricum 1 : 1 000 000.

Zeit	Eingeflossene Menge Adrenalin-Lösung in ccm	Zuckergehalt des Harns
10 Uhr 50 Min.	0	0
11 = 00 =	18	0
11 = 5 =	8	0
11 = 10 =	9	Spur
11 = 15 =	7	+
11 = 20 =	9	+
11 = 25 =	9	+++
11 = 30 =	8	+++
11 = 31 =	Adrenalinzufluß abgestellt, Blase gespült	
11 = 35 =	0	0
11 = 40 =	0	0
11 = 45 =	0	0
11 = 46 =	Adrenalinzufluß geöffnet	
11 = 50 =	7	Spur
11 = 55 =	5	++
12 = 00 =	7	0
12 = 5 =	7	0
12 = 10 =	4	0
12 = 15 =	6	0
12 = 20 =	8	0
12 = 25 =	6	0
12 = 30 =	5	0
12 = 35 =	5	0
12 = 40 =	6	0
12 = 45 =	5	0
12 = 50 =	5	0
12 = 55 =	6	0
1 = 00 =	5	0
1 = 20 =	Druck von 80 auf 220 erhöht	
1 = 25 =	16	0
1 = 30 =	12	+
1 = 35 =	13	+
1 = 40 =	14	+++
1 = 45 =	13	++
1 = 50 =	10	+++

Also auch hier von 11 Uhr 31 Min. bis 11 Uhr 46 Min. Ausbleiben der Glykosurie und nach einer sehr kurzen Latenz Wiedereintreten derselben, allerdings nur für eine sehr kurze Zeit, eine bemerkenswerte Erscheinung, von der weiter unten die Rede sein soll.

Versuch 23. 1. 3. 1909.

Kaninchen ♂. Adrenalinlösung 1 : 250 000.

Vor dem Versuch 1,5 g. Urethan mit Schlundsonde.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung in ccm	Harnmenge ccm	Zuckermenge %	Zuckermenge g
10 Uhr 25 Min.	0	—	0	0
10 = 35 =	16	28	0,24	0,067
10 = 45 =	16	26	0,28	0,072
10 = 55 =	15	30	0,52	0,156
11 = 5 =	14	27	0,68	0,183
11 = 15 =	14	24	0,68	0,163
11 = 25 =	15	23	0,68	0,156
11 = 35 =	18	32	0,60	0,192
11 = 45 =	18	23	0,68	0,156
11 = 55 =	15	12	0,80	0,096
12 = 5 =	15	1	0,80	0,008
12 = 10 =	Adrenalinzufluß abgestellt, Blase zuckerfrei gespült			
12 = 20 =	0	1	0	0
			Gesamtmenge	1,182 g

Versuch 33. 10. 3. 1909.

Kaninchen ♀. Lösung 1 : 500 000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalinmenge in ccm	Zucker
4 Uhr 10 Min.	0	0
4 = 20 =	18	0
4 = 30 =	13	0
4 = 40 =	12	0
4 = 50 =	12	0
5 = 00 =	12	0
5 = 10 =	12	0
5 = 20 =	16	0
5 = 30 =	26	+
5 = 40 =	25	+
5 = 45 =	Adrenalinzufl. abgest., Blase zuckerfrei gespült	
6 = 30 =	0	0
6 = 34 =	Adrenalinzufluß geöffnet.	
6 = 37 =	11	0
6 = 40 =	9	0
6 = 43 =	9	0
6 = 46 =	8	+
6 = 49 =	7	+
6 = 52 =	9	+
6 = 55 =	9	+

Aus all diesen Versuchen, sowie auch an den weiter unten noch zu besprechenden (z. B. Versuch 4, Versuch 36), ist die oben erwähnte Tatsache deutlich abzuleiten.

II. Abhängigkeit der absoluten Größe der Glykosurie von der Größe der Einflußgeschwindigkeit des Adrenalins. Reizgröße und Effektgröße.

Als zweites erhebt sich die Frage, ist die Stärke der Glykosurie proportional der Höhe der Einflußgeschwindigkeit i. e. der Konzentration des Adrenalin im Blut? Diese Frage führt uns zunächst zur Bestimmung der untersten Grenze der glykosurischen Adrenalinwirkung. Es ergibt sich, daß eine Lösung der Konzentration 1 : 2 000 000 mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 ccm pro Minute unendlich lang einfließen kann, ohne glykosurisch zu wirken. Erst wenn die Einflußgeschwindigkeit 3—4 ccm pro Minute beträgt, beginnt Zucker im Harn aufzutreten.

Diese Verhältnisse sind ersichtlich aus dem folgenden Versuch, bei dem der Druck und somit die Einflußgeschwindigkeit von niederen Werten an solange gesteigert wurde, bis Zucker im Harn auftritt.

Versuch VI.

Kaninchen ♂. Gewicht 2500 g.

Adrenalin-Lösung 1 : 2 000 000.

Zeit	Druck	Eingeflossene Adrenalinmenge	Zuckergehalt des Harns
3 Uhr 45 Min.	20	0	0
4 = 00 =	20	11	0
4 = 15 =	20	7	0
4 = 30 =	20	8	0
4 = 45 =	20	7	0
5 = 00 =	50	16	0
5 = 15 =	50	16	0
5 = 30 =	100	26	0
5 = 45 =	100	26	0
6 = 00 =	150	47	+
6 = 15 =	150	48	+
6 = 30 =	200	54	++
6 = 31 =	Blase zuckerfrei gespült		
6 = 45 =	130	51	++
7 = 00 =	130	32	++
7 = 15 =	130	50	++
7 = 20 =	Blase zuckerfrei gespült		
7 = 30 =	110	35	Spur
7 = 45 =	110	28	0

Wir sehen aus diesem Versuch, daß die Glykosurie auftrat, nachdem die Einflußgeschwindigkeit von 26 auf 47 gestiegen war. Diese ziemlich unscharfe Grenze wurde dann noch genauer zu bestimmen versucht, indem mit dem Druck solange heruntergegangen wurde, bis der Harn zuckerfrei erschien. Natürlich mußte auf diesem Rück-

weg die Blase jeweils zuckerfrei gespült werden. Wir sehen, daß die engere Grenze zwischen Einflußgeschwindigkeit 35 und 28 liegt.

Die Versuche ergaben nun weiterhin die Tatsache, daß zwischen der Konzentration des im Blute vermehrten Adrenalins und der Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers in engen Grenzen direkte Proportionalität besteht, und es läßt sich mit Sicherheit konstatieren, daß ceteris paribus zu jeder Einflußgeschwindigkeit einer Lösung von gegebener Konzentration Glykosurien gehören, die in gleichen Zeiten gleiche Mengen Zucker liefern, also ein völlig analoges Verhalten mit den von Kretschmer festgestellten Gesetzen der vasoconstrictorischen Wirkung. Die Verhältnisse fallen schon ins Auge bei der bloßen qualitativen Zuckerbestimmung, wenn man die Größe des Zuckergehalts des betreffenden Harns beobachtet. Eine sichere Beweiskraft jedoch haben die folgenden Versuche, bei denen der Zuckergehalt der jeweiligen Harnprobe auf polarimetrischem Wege quantitativ bestimmt worden ist.

Versuch IV.

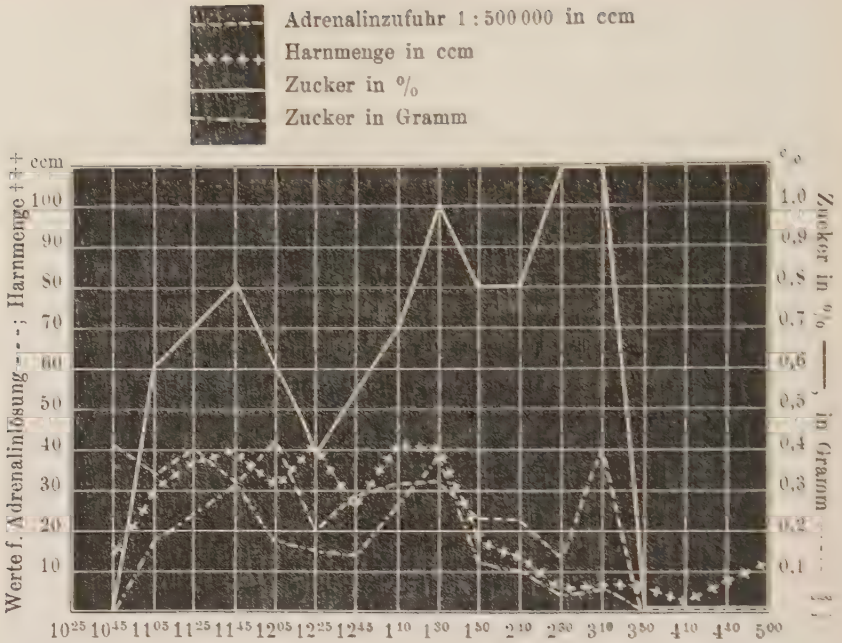
Kaninchen ♂. Gewicht 3950 g.

Lösung 1 : 500000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung in ccm	Harnmenge ccm	Zucker %	Zucker g
10 Uhr 25 Min.	0	—	0	0
10 = 45 =	41	14	0	0
11 = 5 =	34	30	0,6	0,18
11 = 25 =	40	37	0,7	0,25
11 = 45 =	32	40	0,8	0,32
12 = 5 =	42	31	0,6	0,18
12 = 25 =	19	41	0,4	0,16
12 = 45 =	29	28	0,55	0,15
1 = 00 =	31	41	0,7	0,28
1 = 30 =	32	40	1,0	0,4
1 = 50 =	23	17	0,8	0,13
2 = 10 =	22	13	0,8	0,1
2 = 30 =	14	6	1,1	0,06
3 = 10 =	40	7	1,1	0,07
3 = 15 =	Adrenalinzufluß abgestellt, Blase zuckerfrei gespült.			
3 = 50 =	0	7	0	0
4 = 10 =	0	2	0	0
4 = 40 =	0	6	0	0
5 = 00 =	0	11	0	0

Zur besseren Übersicht über den ganzen Versuch vergleiche die nachstehende graphische Darstellung (S. 12).

Die Gesamtmenge der eingeflossenen Adrenalinlösung ist 339 cm^3, was einer Menge von 0,000798 gr Adrenalin entspricht. Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers beträgt 2,28 gr.



Ein zweiter, in dieser Richtung durchgeführter Versuch ist der folgende.

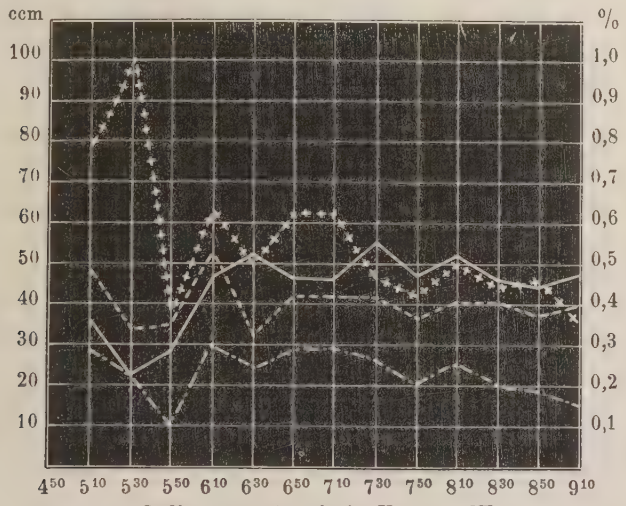
Versuch XV. 4. 2. 1909.
Kaninchen ♂. Adrenalin-Lösung 1 : 250 000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung in ccm	Harnmenge ccm	Zucker %	Zucker g
4 Uhr 50 Min.	0	—	0	0
5 = 10 =	49	78	0,36	0,28
5 = 30 =	34	100	0,23	0,23
5 = 50 =	35	36	0,28	0,10
6 = 10 =	52	64	0,47	0,30
6 = 30 =	32	50	0,52	0,26
6 = 50 =	41	62	0,47	0,29
7 = 10 =	41	62	0,47	0,29
7 = 30 =	41	47	0,56	0,26
7 = 50 =	37	42	0,47	0,19
8 = 10 =	40	50	0,52	0,26
8 = 30 =	40	44	0,47	0,20
8 = 50 =	38	45	0,44	0,19
9 = 10 =	40	35	0,47	0,16

Vergleiche die nebenstehende graphische Darstellung des Versuchs.

Die gesamte Adrenalin-Zufuhr beträgt 250 ccm Lösung 1 : 250 000, was einer absoluten Menge von 2,08 mg Adrenalin entspricht.

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers ist 3,01 g. Hierher gehört ferner der schon beschriebene Versuch 23 (Seite 9).



Ordinatenwerte wie in Versuch IV.

An dieser Stelle möchte ich noch einer bemerkenswerten Erscheinung Erwähnung tun, die mir bei mehreren Versuchen begegnet ist. Es kann vorkommen, besonders bei gleich von Anfang an hohen Einflußgeschwindigkeiten, daß die Diurese vollständig versiegt, auch wenn vor dem Versuch Wasser in den Magen gegeben worden ist. Läßt man nun noch weiter Adrenalinlösung in die Vene einströmen, so geht das Tier innerhalb der nächsten 24 Stunden zugrunde, ohne von der einverleibten Flüssigkeit etwas ausgeschieden zu haben.

Bindet man das Tier gleich ab, so kann es sich erholen, nachdem es spontan Harn gelassen hat. In diesem Harn ist oft Blut nachzuweisen. Über die Ursache, die dieser Erscheinung zugrunde liegt, kann ich zurzeit kein Urteil abgeben, auch die Sektion gab hierfür keinen Aufschluß.

III. Latenz.

Bei allen Versuchen, bei denen die Glykosurie überhaupt auftrat, zeigt sich ein längeres Stadium der Latenz. Diese lange Latenz braucht eine besondere Erklärung, denn sie ist nicht in dem Maße vorhanden bei der vasoconstrictorischen Wirkung des Adrenalins, bei der sie sich im Gegenteil in Größenordnungen bewegt, wie sie erfahrungsgemäß bei Reizung der sympathischen Innervation der Blutgefäße allenthalben beobachtet wird. Da aber

sonst die glykosurische Adrenalinwirkung sich ganz den Gesetzen der Reizgifte einfügt, wird man notwendigerweise zwischen Reizmoment und Moment des Reizeffektes einen längerdauernden chemischen Vorgang zu suchen haben, der, wie aus den Versuchen anderer Autoren [1]) zu entnehmen ist, wohl in der Mobilisierung des Zuckers aus einer Vorstufe besteht. Ich habe trotzdem versucht, eine Proportionalität zwischen Reizgröße und Latenz, die ja vorhanden sein muß, experimentell aufzufinden. Es war indessen unmöglich, eindeutige Versuchsresultate in dieser Hinsicht zu bekommen, da sich herausstellte, daß die Resultate zeitlich aufeinanderfolgender Versuche am selben Tier nicht vergleichbar sind und andererseits solche von Versuchen an verschiedenen Tieren nur unter ganz bestimmten Bedingungen, nämlich bei gleichem Glykogenreichtum, worauf nicht geachtet worden ist. Es hat sich später herausgestellt, daß die völlige Beherrschbarkeit der Glykosurie auch quantitativ mit dem Glykogenreichtum der Tiere zusammenhängt. Ich verzichte infolgedessen darauf, Details meiner zahlreichen, in dieser Richtung angestellten Versuche, zu geben.

Mit diesen Erörterungen seien auch die in diesem Punkt gegebenen Angaben in dem Referat über die vorliegende Arbeit von Straub [2]) richtiggestellt.

IV. Beziehung zwischen Glykogenreichtum der Tiere und Glykosurie.

Wir sind im vorhergehenden schon auf einen weiteren Punkt aufmerksam geworden, der hier etwas näher erörtert werden soll, es ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Glykosurie und Glykogengehalt der Versuchstiere. Daß ein solcher Zusammenhang tatsächlich bestehe, war schon aus verschiedenen meiner Versuche zu mutmaßen, auch haben mehrere Forscher schon auf diese Rolle des Glykogens bei der Adrenalinglykosurie hingewiesen. So fanden J. Gatin-Gruzewska [3]), M. Diyon, A. Morel und N. Kareß [4]) und andere, ein Schwinden des Glykogens aus Leber und Muskeln. Zur näheren Erforschung dieser Frage habe ich nun eine Reihe von Versuchen angestellt, und zwar derart, daß ich Versuchstiere einmal im Zustand des Glykogenreichtums,

1) Zülzer, Dohrn und Marxer (s. oben).

2) Straub, Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Münchener med. Wochenschrift Nr. 10, 1909.

3) Compt. rend. soc. biol. 58, 902—3.

4) Mitteilungen zur Lehre v. Nebennierendiabetes, Pflügers Archiv 90, S. 617.

und dann der Glykogenarmut untersuchte. Die Tiere bekamen 50 g Rohrzucker in den Magen. Darauf entsteht eine alimentäre Glykosurie, die nach etwa 12—24 Stunden abgeklungen ist. Andererseits ließ ich die Tiere hungern. Leider gelang es nur bei einem Tier, die Untersuchung ganz programmgemäß durchzuführen.

Die Schwierigkeit der übrigen Versuche lag darin, daß solche künstlich glykogenreich gemachten Tiere hochgradig sensibilisiert sind. Schon vermehrte Flüssigkeitszufuhr, ebenso sonst unschädliche Narkotika machen, wie das schon anderweitig bekannt ist, glykosurische Effekte. Infolgedessen mußten sich auch diese Versuche unter allen Kautelen, besonders auch mittlerer Einflußgeschwindigkeit, bewegen, was bei eventl. Nachprüfung im Auge zu behalten ist.

Versuch 36. 15. 3. 1909.

Kaninchen ♀. Normaler Ernährungszustand. Adrenalinlösung 1:500 000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalinmenge in ccm	Zucker	% Gehalt
10 Uhr 25 Min.	0	0	
10 = 35 =	15	0	
10 = 45 =	15	0	
10 = 55 =	10	0	
11 = 5 =	15	+	
11 = 15 =	15	+	
11 = 25 =	15	+	0,28 %
11 = 35 =	15	+	
11 = 45 =	20	+	

11 Uhr 50 Min. Blase zuckerfrei gespült. Adrenalinzufluß abgestellt. Harn am nächsten Morgen zuckerfrei.

Versuch 38. 17. 3. 1909.

Kaninchen vom Versuch 36. Den 15. 3. abends.

50 g Rohrzucker per os. Danach alimentäre Glykosurie, die vor dem Versuch verschwunden ist. Adrenalin-Lösung 1 : 1 000 000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung in ccm	Zucker	% Gehalt
10 Uhr 50 Min.	0	0	
11 = 00 =	18	0	
11 = 10 =	21	0	
11 = 20 =	23	0	
11 = 30 =	22	+	
11 = 40 =	35	+	
11 = 50 =	29	+	0,24 %
12 = 00 =	30	+	
12 = 10 =	16	+	

Versuch unterbrochen, Tier abgebunden.

Versuch 40. 22. 3. 1909.
Kaninchen von Versuch 38.
Seit 20. 3. gehungert. Lösung 1 : 1 000 000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung in ccm	Zucker
10 Uhr 10 Min.	0	0
10 " 20 "	20	0
10 " 30 "	14	0
10 " 40 "	13	0
10 " 50 "	14	0
11 " 00 "	17	0
11 " 10 "	24	0
11 " 20 "	33	0
11 " 30 "	42	0
11 " 31 "	Adrenalin-Lösung 1 : 500 000	
11 " 40 "	19	0
11 " 50 "	26	Spur
12 " 00 "	23	Spur
12 " 15 "	27	Spur
12 " 16 "	Adrenalin-Lösung 1 : 250 000	
12 " 25 "	20	Spur
12 " 35 "	20	0

Vergleichen wir die 3 Versuche, so ergibt sich, daß in Versuch 38, bei dem das Tier am glykogenreichsten ist, durch eine Adrenalin-Lösung 1 : 1 000 000 nahezu dieselbe Menge Zucker in der gleichen Zeit ausgeschieden wird, wie durch die Konzentration 1 : 500 000 in Versuch 36, wo dasselbe Tier im normalen Ernährungszustand sich befindet. Im Zustand der Glykogenarmut (Versuch 40), vermag die Konzentration 1 : 1 000 000 gar nicht mehr glykosurisch zu wirken, erst die Konzentration 1 : 500 000 und 1 : 250 000 vermögen Spuren von Zucker in den Harn zu treiben, die so gering sind, daß eine quantitative Bestimmung derselben unmöglich ist.

V. Kritik der Bedeutung der Art der Applikation des Adrenalins, wie sie zu den vorliegenden Versuchen und wie sie von anderen Autoren gewählt worden ist.

Wenn man aus Versuchen mit der physiologischen Substanz Adrenalin über ihre physiologische oder pathologische Bedeutung Schlüsse ziehen will, ist es eigentlich selbstverständlich, daß man möglichst die Verhältnisse zu kopieren sucht, mit denen der Organismus operiert, d. h. eine Einverleibung direkt ins Blut wählt, sei sie nun kontinuierlich oder diskontinuierlich. Auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung der natürlichen Adrenalinapplikation ist schon von Kretschmer hingewiesen worden, dessen Versuche ja klar überblicken lassen, wie durch Adrenalin der Gefäßtonus unterhalten

oder reguliert werden kann. Es ist selbstverständlich, daß die gleichen Erwägungen auch für die glykosurische Wirkung gelten müssen und daß demzufolge Resultate von Versuchen, bei denen eine Glykosurie nach einmaliger subkutaner Applikation von Adrenalin auftritt, für physiologische und pathologische Schlußfolgerung eine wenig sichere Unterlage bilden. Das erhellt schon daraus, daß zur Erzielung eines nicht sonderlich hohen glykosurischen Gesamteffektes verhältnismäßig enorme Dosen von Adrenalin appliziert werden müssen. Bei dem jetzt bekannten Mechanismus der glykosurischen Adrenalinwirkung muß es auch nicht sonderlich gerechtfertigt erscheinen, weitergehende Schlüsse über die Bedeutung des Ernährungsmodus oder Fütterungszustandes für das Auftreten der Glykosurie respektive die Theorie des Diabetes aus Versuchen mit einmaliger subkutaner Applikation von Adrenalin zu ziehen. Wie wenig der Modus der einmaligen subkutanen Applikation den natürlichen Verhältnissen entspricht, läßt sich leicht rechnerisch feststellen, man braucht dazu bloß die zu gleichen glykosurischen Effekten notwendigen Mengen Adrenalin bei subkutaner und bei intravenöser kontinuierlicher Applikation numerisch bei dem einen oder anderen Modus der Applikation zu vergleichen.

Versuch XVII. 6. 2. 1904.

A. Kaninchen ♂.

5 Uhr 20 Min. Injektion von 0,01 g (in 1 ccm) Adrenalin subkutan. Der spontan gelassene Harn bis andern Tags 12 Uhr, enthält Zucker, der Harn von 12—4 Uhr nachmittags ist zuckerfrei.

Die polarimetrische Bestimmung ergibt einen Zuckergehalt von 2,3 Proz. Das ergibt eine Gesamtmenge Zucker von 0,87 g.

B. Kaninchen ♂.

5 Uhr 20 Min. Injektion von 0,005 g Adrenalin subkutan. Bis nächsten Tag 12 Uhr 54 ccm Harn mit Zucker. Der nach 12 Uhr gelassene Harn ist zuckerfrei. Die polarimetrische Bestimmung ergibt einen Zuckergehalt von 2,3 Proz. Gesamtmenge des ausgeführten Zuckers 1,24 g.

Versuch XVIII. 8. 2. 1909.

Kaninchen ♂.

10 Uhr 50 Min. vormittags. Injektion von 0,001 gr Adrenalin subkutan.

11 Uhr 16 Min.	Harn spontan entleert.			Zucker	0
12 = 15 =	47 ccm	=	=	=	+
4 = 5 =	38 =	=	=	=	+
5 =	Harn			=	0

Der Gesamtharn enthäit 0,47 Proz. Zucker. Absolute Menge 0,39 g.

Versuch XIX. 8. 2. 1909.

Kaninchen ♂.

10 Uhr 30 Min. Injektion von 0,002 g Adrenalin subkutan.

10 Uhr 50 Min.	Harn (abgepreßt)	Zucker	0	67 ccm
4 =	=	=	+	
4 =	= spontan	=	+	

Der Harn am folgenden Morgen ist zuckerfrei.

Die polarimetrische Bestimmung ergibt einen Zuckergehalt von 0,96 Proz. Absolute Menge 0,64 g.

In diesem letzten Versuch 19 waren also 2 mg nötig, um eine absolute Menge von 0,64 g Zucker in den Harn zu treiben. Bei Vergleich mit Versuch 15 ergibt sich, daß in diesem 118 ccm Adrenalinlösung 1 : 250000 eingeflossen sind, um etwa den gleichen glykosurischen Effekt zu erzielen. Es entspricht dies absolut 0,4 mg Adrenalin. Also gehen von den 2 mg bei subkutaner Applikation $^4/_5$ = 1,6 mg oder 80 Proz. zugrunde, ohne glykosurisch zu wirken. Diese Werte sind bloß approximativ, sie zeigen aber doch, wie der Organismus bei kontinuierlicher Sekretion zu gleichem Zweck viel ökonomischer arbeitet.

Versuch XX.

In diesem Versuch wurde der zeitliche Ablauf bei subkutaner Applikation schärfer abgegrenzt. Es wurden alle 10 Minuten der Harn entnommen (mit Katheter), wobei sich herausstellte, daß nach der Injektion von 0,004 g Adrenalin subkutan 9 Uhr 40 Min. der Harn bis 1 Uhr zuckerfrei blieb. Nach einer Glykosurieperiode von 1 Uhr bis 4 Uhr verschwand der Zucker wieder.

Da die obige Rechnung sich auf Versuche an 2 verschiedenen Tieren bezieht, mögen hier auch noch 2 Versuche angeführt werden, die an ein und demselben Tier ausgeführt wurden. Das Kaninchen, das in Versuch 15 auf intravenöse, kontinuierliche Zufuhr einer Gesamtmenge von 2,08 mg Adrenalin 3,01 g Zucker ausschied, bekam in einem neuen Versuch, den 8. 2. 1909, 2 mg Adrenalin subkutan beigebracht. Die hierauf ausgeschiedene Zuckermenge war so gering, daß eine quantitative Bestimmung nicht auszuführen war.

Bei den Versuchen mit konstantem Einströmen kann es vorkommen, daß eine wirksame Einflußgeschwindigkeit nach einiger Zeit wirkungslos wird, was nach den von Kretschmer für die Gefäßwirkung gefundenen Resultaten a priori nicht zu erwarten ist. Läßt man dann eine größere Konzentration oder dieselbe Konzentration mit größerer Geschwindigkeit einströmen, so tritt wieder Glykosurie auf. Dieser Fall trat in dem oben beschriebenen Versuch 3 ein.

Nach dem Wiedereröffnen des Adrenalinzuflusses 11 Uhr 46 Min. zeigt sich für kurze Zeit Zucker im Harn, der schon nach 10 Minuten wieder verschwindet, obgleich die gleiche Konzentration mit der gleichen Geschwindigkeit weiter einströmt. Erst nachdem 1 Uhr 20 Min. der Druck im Infusionsapparat von 80 auf 220 mm Hg erhöht worden war, trat wieder Zucker im Harn auf. Die Erscheinung läßt zweierlei Erklärungen zu. Einmal, daß das reizperzipierende Element ermüdet und andererseits, daß das den Zucker liefernde Material sich erschöpft. Ich habe in zahlreichen Versuchen besonderes Augenmerk darauf gerichtet, ob die Fähigkeit des Organismus, glykosurisch auf Adrenalin zu reagieren, prinzipiell vernichtbar ist. Die Versuche fielen samt und sonders eindeutig negativ aus. Es konnte stets eine gewisse Konzentration gefunden werden, die von neuem wieder glykosurisch wirkt. Da andererseits aber die vasoconstrictorischen Elemente durch Adrenalin im physiologischen Sinne nicht ermüden, ist es wahrscheinlich, daß auch im Fall der Adrenalinglykosurie es sich um vorübergehende Erschöpfung der Depots des Zuckers bezw. ihrer Vorstufe und nicht um Ermüdung handelt. Ein zwingender Beweis dafür ist allerdings nicht zu erbringen.

VI. Mechanismus der glykosurischen Adrenalinwirkung.

Nach allen Erscheinungen, die der Mechanismus der Adrenalinglykosurie aufweist, ist es äußerst unwahrscheinlich, daß die Wirkung des Adrenalins sich unmittelbar auf die Bildung des in der Glykosurie im Harn ausgeschiedenen Zuckers erstreckt, sondern vielmehr auf den Vorgang der Verteilung des Zuckers im Blut, wie das auch von andern schon ausgesprochen ist[1]).

Da einerseits bekannt ist, daß nervöse Reizung auf Sympathicuswegen den Zuckerstichdiabetes macht, andererseits das Adrenalin von seiner vasoconstrictorischen Wirkung her als Sympathicusgift angesehen werden muß, und endlich, wie das Gegenstand dieser Untersuchung ist, die glykosurische Wirkung der Substanz demselben Mechanismus folgt, wie die Blutdruckwirkung, so ist kaum mehr daran zu zweifeln, daß der Angriffsort des Adrenalins jene selben Sympathicusfasern sind, deren zentrale Reizung den längst bekannten Effekt des Zuckerstichs bewirkt, eine Vermutung, wie sie für das Adrenalin schon von Eppinger, Falta und Rudinger in ihrer oben genannten Arbeit ausgesprochen wurde und die jetzt eine weitere Stütze erhalten hat. Unter Zugrundelegen des pharmakologischen Wirkungsmechanismus kann man also wirklich sagen, wie das Adre-

1) Zülzer usw. (s. oben).

nalin auf Sympathicuswegen den Gefäßtonus, steigert es auch den Zuckertonus des kreisenden Blutes, d. h. eben die Zuckerkonzentration. Im pathologischen Falle kann es diesen Tonus auf unerträgliche Werte erhöhen, sodaß Glykosurie eintritt, im physiologischen Falle der natürlichen und normalen Sekretion durch die Nebennieren wird man der Substanz eine Regulationsaufgabe in der Verteilung des Zuckers an die Oxydationsprozesse a priori nicht absprechen können, wie dies in analoger Weise schon für die hämodynamische Wirkungskomponente von Straub[1] ausgesprochen worden ist.

VII. Beeinflussung der Adrenalinglykosurie durch Schilddrüsenexstirpation.

Eppinger, Falta und Rudinger[1] haben an Hunden gefunden, daß im Zustand der arriten Folgen der Thyreoidektomie die Glykosurie nach Adrenalin ausbleibt. Piek und Pineles[2] konnten diese Befunde bei jungen Ziegen bestätigen, nicht hingegen an Kaninchen. Da aber die Schlüsse beider Autoren auf jener, als unzweckmäßig erkannten Applikationsart des Adrenalins basieren, schien mir eine Nachprüfung mit meiner quantitativ leicht beherrschbaren Methode notwendig. Als Versuchstiere wählte ich Katzen, da einmal bei diesen Tieren die Exstirpation der Schilddrüse samt Nebenschilddrüsen sehr leicht durchzuführen ist, und andererseits diese Tiere die akuten Vergiftungserscheinungen überaus rasch und sicher bekommen. Im Laufe mehrerer Vorversuche konnte ich feststellen, daß etwa 24 Stunden nach der Exstirpation noch keine akuten Symptome zu beobachten sind, daß diese vielmehr nach 2—24 Stunden auftreten und um diese Zeit auch ihr Maximum erreichen. Gehen die Tiere an den akuten Erscheinungen nicht zugrunde, so tritt nach einiger Zeit die bekannte Tetanie ein. In diesen 3 Stadien habe ich die Wirkung des Adrenalins in Beziehung auf Glykosurie, in den beiden ersten Stadien auch die auf Gefäßwirkung nach meiner Methode untersucht.

In Normalversuchen wurde zuerst festgestellt, in welchem Verhältnis Glykosurie und Auslösemoment steht.

Normalversuch.
Katze ♀. Gewicht 4470 g.

In die freigelegte Urethra ist ein Dauerkatheter eingebunden. Chloroformnarkose. Adrenalin-Lösung 1 : 1 000 000.

---

1) S. oben.

2) Biochemische Zeitschrift 1908. Band 12.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung	Zuckergehalt des Harns
4 Uhr 10 Min.	0	0
4 » 40 »	40	+
5 » 10 »	27	+
5 » 40 »	65	+
6 » 5 »	2 g Amylenhydrat subkutan	
6 » 10 »	66	+
6 » 40 »	105	+
6 » 45 »	Lösung 1 : 500000	
7 » 10 »	63	+

Es ergeben sich also etwa dieselben Verhältnisse, wie bei Kaninchen.

A. Versuche auf der Höhe der Thyreoidektomiefolgen.

Versuch VII. 23. 1. 1909.

Katze ♀.

Den 21. 1. 1909. Schilddrüse exstirpiert samt Epithelkörperchen. Gewicht 3240 g. Adrenalin-Lösung 1 : 1000000.

Zeit	Eingeflossene Adrenalin-Lösung	Zuckergehalt des Harns
3 Uhr 45 Min.	0	0
4 » 00 »	25	0
4 » 15 »	19	0
4 » 30 »	26	0
4 » 45 »	55	0
5 » 00 »	45	0
5 » 15 »	60	0
5 » 20 »	Lösung 1 : 500000	
5 » 30 »	50	0
5 » 45 »	45	0
5 » 50 »	Lösung 1 : 250000	
6 » 5 »	50	0

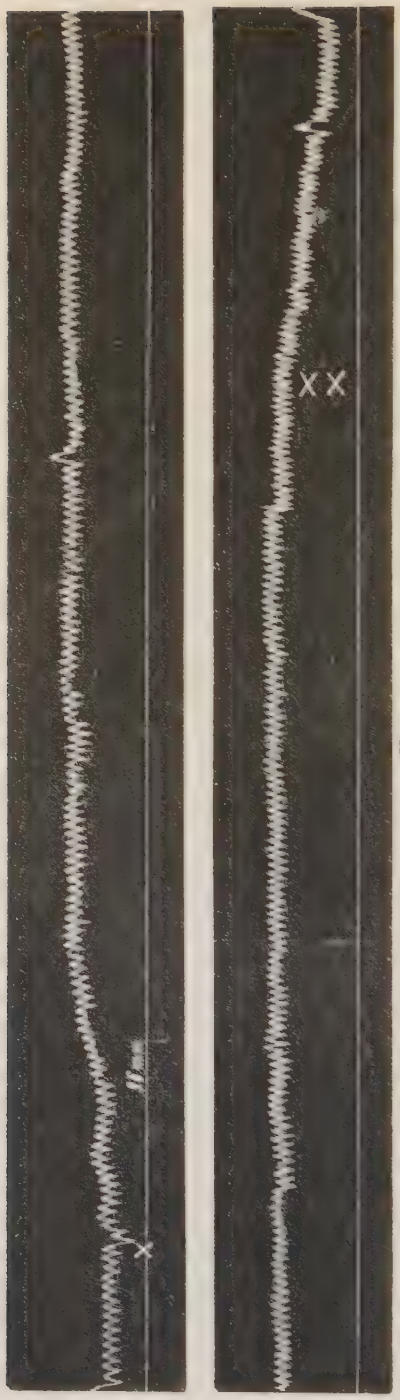
Dieser Versuch zeigt also, daß wirklich auf der Höhe der Vergiftungserscheinungen nach Thyreoidektomie durch Adrenalin keine Glykosurie zu erzielen ist, auch nicht mit solchen Reizintensitäten, die als überaus große gelten müssen im Vergleich mit Normaltieren (z. B. Lösung 1 : 500000 50 ccm in 15 Min. und Lösung 1 : 250000 50 ccm in 15 Min.).

In einem anderen Versuch des gleichen Stadiums der Folgen der Thyreoidektomie wurde auch die vasoconstrictorische Wirkung des Adrenalins im Blutdruckversuch geprüft.

Versuch VIII. 25. 1. 1909.

Katze ♂. Gewicht 5400 g.

Den 21. 1. 1909. Schilddrüse exstirpiert; zeigt nach 12 Stunden schon die bekannten Erscheinungen. Der Blutdruck wird in der bekannten Weise mittels Quecksilbermanometer auf einem Kymographion registriert.



Kurve 1a.

Katze. 12 Uhr nach Exstirpation der Schilddrüse u. Epithelkörperchen. Wirkung von Adrenalin-Zufluß in Konzentration 1 500 000. Quecksilbermanometer: X Adrenalin zu, X X Adrenalin ab.

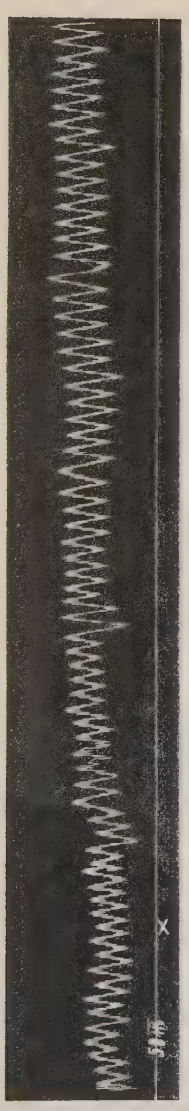
Kurve 1a.

11 Uhr 40 Min. Bei Marke × Öffnen des Adrenalinzuflusses. Lösung 1 : 500 000. Der Blutdruck steigt ganz allmählich von 100 mm Hg auf 106 mm Hg an. Es strömt Adrenalin zu bis 11 Uhr 55 Min. (Marke $\overset{\times}{\times}$). Nach Schließen des Zuflusses langsames Sinken des Blutdrucks unter den anfänglichen Wert. Eingeströmt sind im ganzen 29 ccm. Der Harn ist zuckerfrei.

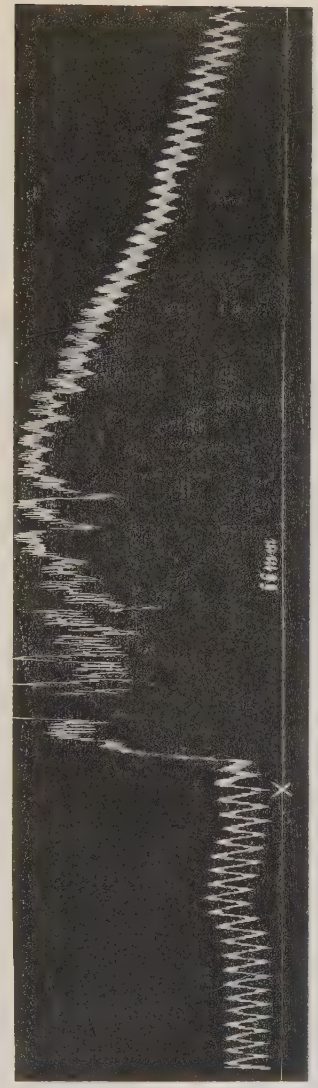
Kurve 1b.

12 Uhr 40 Min. Bei × Öffnen des Adrenalinzuflusses Lösung 1 : 250 000. Der Blutdruck steigt langsam bis 61 mm Hg. 12 Uhr 49 Min., nachdem 48 ccm Lösung eingeströmt sind, wird der Zufluß abgestellt. Der Blutdruck sinkt wieder allmählich. Der Harn ist zuckerfrei.

Im Laufe dieses Versuches trat wiederum kein glykosurischer Effekt ein. Die Blutdrucksteigerung ist eine minimale im Vergleich zu der, wie sie bei der normalen Katze durch gleiche Einflußgeschwindigkeiten und Konzentrationen erreicht wird, z. B. bei dem folgenden:



Kurve 1b.
Derselbe Versuch. Blutdruck inzwischen gesunken auf 50 ccm Hg als Normalwert. Bei X Adrenalin-Zufluß 1 : 250 000.



Kurve 1c.
Rasche Injektion von 0,5 mg Adrenalin in 5,0 aq. gelöst. Extrem große Adrenalindosen haben also noch constrictorischen Effekt.

Versuch IX. 26. 1. 09.
Normale Katze ♀. Gewicht 2410 g.
Adrenalinlösung 1 : 250 000. Bei ≻ Zufluß geöffnet. Anstieg des Blutdrucks von 155 auf 174. Bei ≻≺ Abstellen des Zuflusses, Sinken des Blutdrucks auf 150 mm Hg. (Kurve 2 auf folg. Seite.)

Noch deutlicher ist die Beeinflussung der Adrenalinwirkung, allerdings nur der Gefäßkomponente derselben zu erkennen an

Kurve 2.

Zum Vergleich mit vorigem am normalen Tier mit Adrenalin-Zufluß 1 : 250 000 angestellt: X Adrenalin zu; X X Adrenalin ab.

Versuch XII. 30. 1. 1909.

Katze ♂. Den 28. 1. 1909 Schilddrüse exstirpiert.

Die zugehörigen Blutdruck-Kurven zeigen deutlich, daß bei Konzentrationen 1 : 500 000 (Kurve 3a, b, c), 1 : 100 000 (Kurve 3d) absolut keine Blutdrucksteigerung eingetreten ist. Erst die Konzentration 1 : 50 000 (Kurve 3e) vermag eine Steigerung des Blutdrucks herbeizuführen.

Bei diesem Versuche trat schon nach dem ersten 1/4 stündigen Einströmen von Adrenalin Glykosurie ein.

Es kann also unter Umständen durch die Exstirpation der glykosurische Effekt des Adrenalins weniger getroffen sein als der constrictorische. Es ist plausibel, in solchen Fällen besonderen Glykogenreichtum anzunehmen.

B. Versuche vor der Entwicklung der maximalen Exstirpationsfolgen.

Versuch X. 27. 1. 1909.

Katze von Versuch 9.

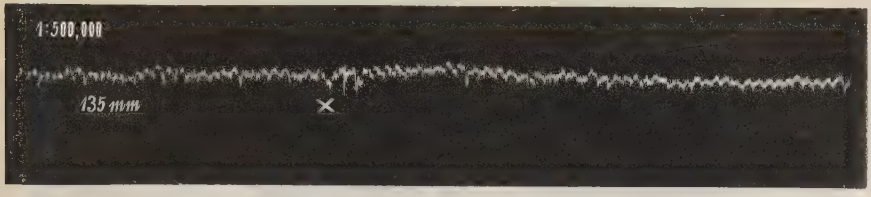
15 Stunden nach der Thyreoidektomie. Adrenalin-Lösung 1 : 250 000 (Kurve 4). Bei X (11 Uhr 25 Min.) öffnen des Adrenalinzuflusses. Der Blutdruck steigt von 134 auf 156 mm Hg. 11 Uhr 40 Min. bei X X, nachdem 40 ccm Adrenalin-Lösung eingeflossen sind, Zufluß abgestellt. Der Blutdruck sinkt wieder ab.

Der Versuch wurde noch 3 mal mit demselben Resultat wiederholt. (Kurven nicht reproduziert.)

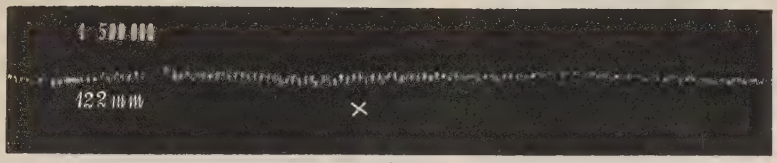
Für das Versagen der Adrenalinwirkung ist die maximale Entwicklung des akuten Stadiums der Exstirpationsfolgen Bedingung. Die Andeutung einer Abschwächung der Wirkung läßt sich jedoch schon bemerken, verglichen mit dem Versuch an demselben Tier im Normalzustand (Kurve 2).

Kurve 3.

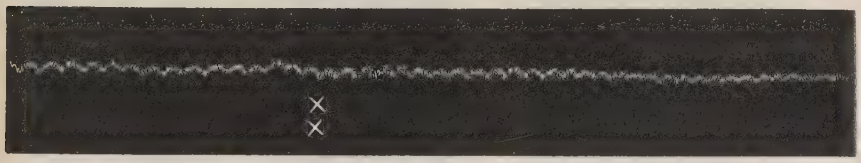
2 Tage nach der Exstirpation der Schilddrüse u. Epithelkörpchen sehr starke Hemmung der constrictorischen Effekte des Adrenalins.



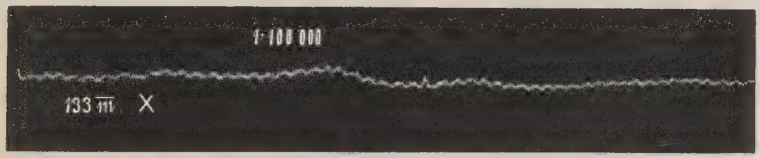
a



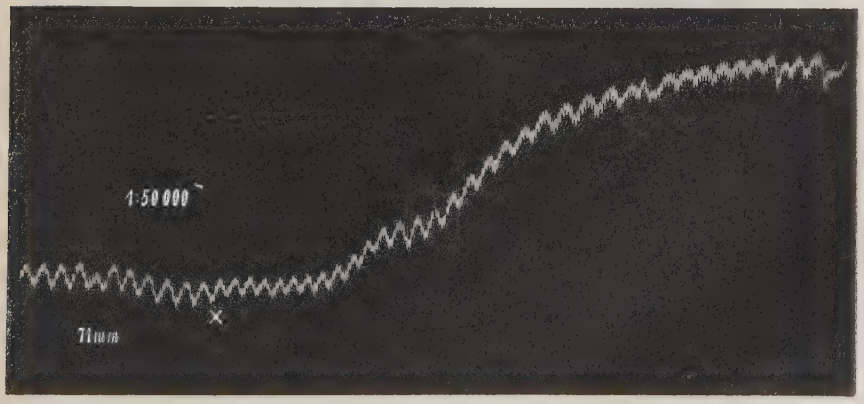
b



c

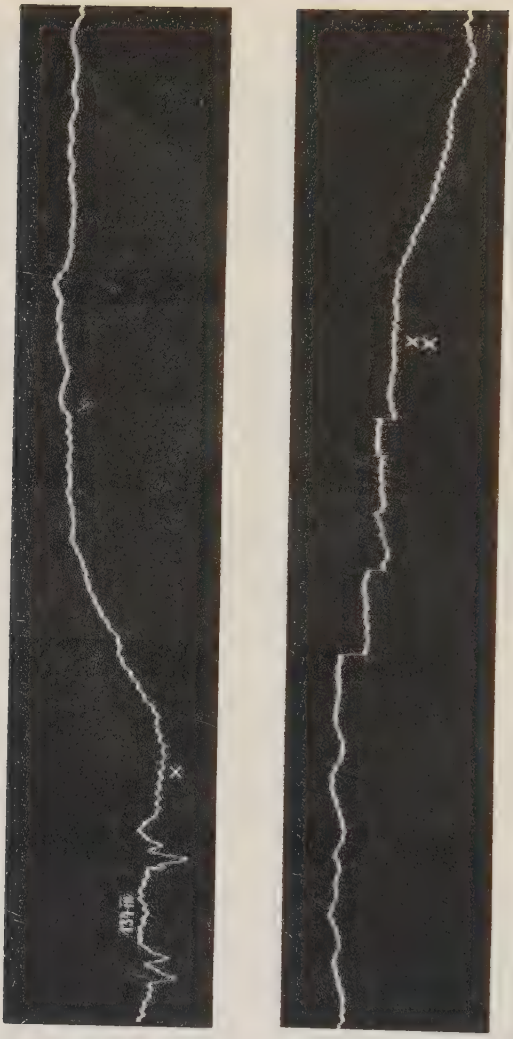


d



e

a. Adrenalinlösung 1 : 500000. — b. Dieselbe Lösung mit großer Geschwindigkeit zu, bei c ab. — d. Adrenalinlösung 1 : 100000. — e. Adrenalinlölung 1 : 50000.



Kurve 4.
Dasselbe Tier wie in Kurve 2 auf Seite 24, jedoch nach Exstirpation der Schilddrüse u. Epithelkörper, aber vor der deutlichen Entwicklung der sichtbaren Exstirpationsfolgen. Immerhin gegen den vergleichbaren Versuch Kurve 2 Abschwächung.

C. Versuche im Spätstadium der Exstirpationsfolgen.

Versuch XI. 29. 1. 1909.

Katze ♂. Den 21. 1. 1909 Schilddrüse exstirpiert. Gewicht damals 1720 g, jetzt 1570 g. Das Tier zeigte schon 24 Stunden nach der Thyreoidectomie die Ausfallserscheinungen in hohem Maße. Convergenzstellung der Augen und Pupillenstarre, Paresen der Vorderbeine, die sich allmählich wieder zurückbildeten. Das Tier nahm bis auf die letzten Tage keine Nahrung zu sich. Zuletzt machten sich leichte Anzeichen von Tetanie bemerkbar.

Lösung 1 : 500 000.

Zeit	Eingeflossene Menge Adrenalin-Lösung in ccm	Zuckergehalt des Harns
11 Uhr 30 Min.	0	0
11 = 45 =	35	0
12 = 00 =	40	+
	Lösung 1 : 250 000	
12 = 15 =	40	+
12 = 30 =	39	+
12 = 45 =	21	+
	Lösung 1 : 100 000	
1 = 00 =	30	+

Also auch nach Abklingen der akuten Erscheinungen wird das Adrenalin wieder wirksam.

Die Beeinträchtigung der Adrenalinwirkung überhaupt geht also ganz parallel mit der Entwicklung jener an Katzen und Hunden so charakteristischen akuten Exstirpationsfolgen. Sie hängt also nicht zusammen mit dem Fehlen der Schilddrüse überhaupt, oder einem Ausfall durch die Exstirpation, sondern wahrscheinlich einer Zustandsänderung, wie sie im Verlaufe der Anpassung des Organismus und das Fehlen dieses Organs sich entwickelt. Es ist wohl nicht unwahrscheinlich, daß es sich dabei um akute Vergiftungserscheinungen durch eine bestimmte Substanz[1]) handeln kann, deren eigenartige Wirkung auf den Sympathicus, Convergenzstellung der Augen, maximal erweiterte Pupillen und Pupillenstarre, an allen Tieren nach der Thyreoidektomie deutlich in Erscheinung trat.

Daß bei den Versuchen von Pick und Pineles an Kaninchen die Adrenalinwirkung fortbesteht, spricht zugunsten meiner Auffassung, denn diese Tiere zeigen ja jene akuten Thyreoidektomiefolgen überhaupt nicht.

1) Ich beabsichtige, in dieser Richtung noch weitere Untersuchungen anzustellen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich den 23. Mai 1883 zu Freiburg i. B. als Sohn des Fabrikanten Heinrich Ritzmann und seiner Frau Aline geb. Sträuli. Ich besuchte zuerst die Volksschule, sodann das Gymnasium zu Freiburg i. B., welch letzteres ich im Juli 1903 nach bestandener Reifeprüfung verließ. Darauf widmete ich mich dem Studium der Medizin, besuchte die Universitäten zu Kiel und Freiburg, in welch letzterer ich im Frühjahr 1906 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Dann setzte ich meine Studien fort in Berlin und Freiburg i. B. Hier beendigte ich im Dezember 1908 die ärztliche Staatsprüfung und wurde Ende Februar 1909 zum Doktor der Medizin promoviert. Seit ersten Januar bin ich am pharmakologischen Institut zu Freiburg als Medizinalpraktikant tätig.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.